Ueber einige

Derivate der Isonicotinsäure

sowie über das

γ-Aminopyridin

und das

γ-Methylpyridylketon.

INAUGURAL-DISSERTATION

von

Dr. phil. Heinrich Wilhelm Bertelsmann.
Gadderbaum (Westfalen).

GADDERBAUM.
DRUCK VON W. BERTELSMANN.
1895.

Ueber einige

Derivate der Isonicotinsäure

sowie über das

γ-Aminopyridin

und das

γ-Methylpyridylketon.

INAUGURAL-DISSERTATION

verfasst und der

Hohen Philosophischen Fakultät der Universität Basel

zur

Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

Heinrich Wilhelm Bertelsmann.
GADDERBAUM (WESTFALEN).

GADDERBAUM.
DRUCK VON W. BERTELSMANN.
1895.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543921_0192

MEINEM LIEBEN VATER.

Vorliegende Arbeit wurde während des Wintersemesters 1894/95 und des Sommersemesters 1895 im chemischen Laboratorium der Technischen Hochschule zu Karlsruhe auf Veranlassung und unter Leitung des Herrn Geh. Hofrats Professor Dr. C. Engler ausgeführt.

Es sei mir gestattet auch an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer Herrn Geh. Hofrat Professor Dr. C. Engler den verbindlichsten Dank auszusprechen für die jederzeit mir freundlichst erteilten Ratschläge sowie für die vielfache Unterstützung, welche mir von seiner Seite aus bei meiner Arbeit zu Teil wurde.

Auch Herrn Professor Dr. E. Dieckhoff sowie Herrn Assistenten Dr. R. Camps sei nochmals für das freundliche Entgegenkommen während meiner Studienzeit bestens gedankt.

Nur durch das liebenswürdige Entgegenkommen der Firma Zimmer & Co. in Frankfurt a. M. in der Lieferung von Cinchonin zur Darstellung der Isonicotinsäure ist es mir möglich geworden, die umfangreiche Arbeit durchzuführen. Ich spreche daher derselben meinen verbindlichsten Dank dafür aus.

Einleitung.

Nachdem das Benzol und seine Derivate dank der Resultate der chemischen Forschung in den letzten Jahrzehnten ein so überaus grosses Kapitel der organischen Chemie einnehmen, wendet sich das Interesse der Chemiker jetzt mehr und mehr dem noch wenig erforschten Gebiet der stickstoffhaltigen Ringsysteme zu und ist es vornehmlich das Pyridin als Anfangsglied der wichtigsten Gruppe, welches zu vielfachen Versuchen und Arbeiten Anlass gegeben hat.

Analog den Benzolderivaten kommen auch die Pyridinderivate vielfach in der Natur besonders in Pflanzen vor, doch sind sie nicht wie die Ersteren Säuren, Ester oder amidartige Verbindungen etc., sondern meist viel complicierterer Natur. Sie sind bis jetzt ganz besonders in Form der sog. Alkaloïde oder Pflanzenbasen bekannt, welche alle durch heilkräftige oder giftige Wirkungen ausgezeichnet sind. Hat man die Zusammensetzung dieser Körper auch erst in neuester Zeit teilweise erkannt, so waren ihre Wirkungen doch schon im Altertum zu allgemeiner Kenntniss gelangt und sie wurden auch vielfach benutzt. Beispielsweise finden wir das Opium schon von Hippokrates erwähnt, ferner äussern sich Dioscorides, Galen und Plinius über seine Wirkungen und seine Bereitung. Das Opium war wohl das einzige Alkaloïd oder besser gesagt Alkaloïdgemenge, welches man als solches

in Händen hatte, daher finden wir dasselbe auch öfter erwähnt. Zu den sonstigen Schriften über Pflanzengifte, speziell das Opium, gehören noch diejenigen von Freitag[1]) und Winckler[2]). Doch ist diesen Schriften kein wissenschaftlicher Wert in unserem Sinne beizumessen.

Anders gestalteten sich dagegen die Untersuchungen dieser Körper zu Ende des vorigen und im Anfang dieses Jahrhunderts. Man legte es darauf an, das Prinzip derjenigen Pflanzen zu finden, welche besondere physiologische Wirkungen hervorbrachten, und wirklich wurden die wissenschaftlich betriebenen Versuche auch von Erfolg gekrönt. So entdeckte Foucroy[3]) das Cinchonin in der Chinarinde, was später auch Vauquelin[4]) und Gomes[5]) gelang. Derosne[6]) und Séguin[7]) nahmen die Untersuchung des Opiums wieder auf, aus welchem sie wahrscheinlich das Morphium isolierten, ohne jedoch dessen basische Eigenschaften zu beachten. Erst Sertürner[8]) bemerkte dies und er fasste daher diese Körper als wirkliche Basen auf. Im Jahre 1817 legte er die Resultate seiner Untersuchungen nieder in der Abhandlung:

„Ueber das Morphium, eine neue Grundlage und die Mekonsäure als Hauptbestandteil des Morphiums."

Mit dieser Schrift begründete er einen neuen Zweig der Chemie, den der Pflanzenbasen oder Alkaloïde. Ueber

---

[1]) „De opii naturae" auctore Johanne Freitagio (Groningae) 1632.

[2]) „De opii" tractatus Danielo Wincklero (Lipsiae) 1635.

[3]) 1791. Ann. Chim. 8. 113 und 9,7.

[4]) 1809. Ann. Chim. 59. 130 u. 160.

[5]) Memorias da Academica Real das scientias de Lisboa. Band III.

[6]) Ann. Chim. 45. 257.

[7]) Ann. Chim. 52, 225.

[8]) Gilberts Ann. d. Physik 55. 56.

seine Ansicht erhob sich dann ein Streit, an welchem sich die grössten Gelehrten, unter anderen auch Liebig[1]) und Berzelius beteiligten; es stellte sich aber bald heraus, dass Sertürners Ansicht über die Basicität dieser Körper die richtige sei, denn es gelang Hofmann und Wurtz im Jahre 1848 in das Ammoniakradical Alkoholreste einzuführen, wodurch wahre, organische Basen entstanden, und man gelangte hierdurch zu der Ansicht, dass der Stickstoff an Wasserstoff oder Alkoholradicale oder an beide zugleich gebunden die Basicität bedinge, was sich auch in der Folge als Thatsache bewahrheitete. Insbesondere aber als 1851 Anderson das Pyridin entdeckte, und dieses sich bald als Grundsubstanz vieler Alkaloïde herausstellte, da war auch bewiesen, dass die Alkaloïde, denen dieser Name jetzt definitiv beigelegt wurde, in der That solche organische Basen seien. Der Name Alkaloïde wurde später von Königs[2]) noch genauer dahin definiert, dass Alkaloïde Pflanzenbasen sind, welche Pyridin- oder Chinolinderivate repräsentieren. Durch diese Einschränkung des Begriffs „Alkaloïd" wurden auch die ähnlichen Körper der Harnsäuregruppe wie Caffeïn, Theïn, Theobromin sowie die Ammoniumverbindungen Cholin, Neurin, Muscarin, Sinapin u. s. w. von vornherein ausgeschlossen.

Nachdem die Alkaloïde sich als Pyridin- resp. Chinolinderivate herausgestellt hatten, suchte man jetzt die Grundsubstanz, das Pyridin, sowie dessen Derivate kennen zu lernen. Bald entdeckte man, das sowohl im Tieröl als auch im Steinkohlenteer Pyridinbasen reichlich vorhanden waren, und wies auch nach, dass bei Destillation stickstoffhaltiger, organischer Substanz stets solche gebildet

[1]) Liebigs Ann. d. Ch. 26. 42.
[2]) Königs, Studien der Alkaloïde S. 31.

wurden, so dass Untersuchungsmaterial reichlich zur Verfügung stand. Anderson[1]) stellte zuerst Picolin dar durch fractionierte Destillation von Steinkohlenteer. Aus Tieröl erhielt Unverdorben 1862 einige Basen auf demselben Wege, und auch Weidel[2]) und seine Schüler benutzten dasselbe zur Darstellung von Pyridinderivaten. Weidel und Ciamician[3]) stellten dann die Hypothese auf, dass bei trockner Destillation tierischer Abfälle das durch Zersetzung der Fette gebildete Acroleïn sich mit ebenfalls gebildetem Ammoniak zu Pyridinderivaten condensiere.

Die Analyse der pyridinhaltigen Oele sowie die Darstellung von Basen aus denselben genügte aber naturgemäss nicht zur Kenntnis des Pyridins, man musste versuchen unabhängig von diesen Oelen neue Derivate im Laboratorium darzustellen. Baeyer[4]) machte den ersten diesbezüglichen Versuch analog der von Weidel und Ciamician aufgestellten Hypothese, indem er Acroleïnammoniak der trockenen Destillation unterwarf, er erhielt ein β-Methylpyridin; durch gleiche Behandlung von Crotonaldehydammoniak kam er zu dem Aldehydin, einem Collidin. Nebenher entstehen hierbei auch Picolin, Paracollidin und Lutidin. Das Baeyer'sche Aldehydin erhielten auch Wurtz[5]) durch Destillation von Aldolammoniak, Krämer[6]) durch Erhitzen von Aethidenchlorid mit Ammoniak und Tawildarow[7]) durch Erhitzen von Aethidenbromid mit Ammoniak.

[1]) Liebigs Ann. d. Ch. 60. 93.
[2]) Ber. d. chem. Ges. Berlin. Bd. 1879. 1889 und 1880. 65.
[3]) Liebigs Ann. d. Ch. 155. 283 u. 297.
[4]) Wie 3.
[5]) Compt. rend. 16. 263.
[6]) Ber. d. chem. Ges. Berlin. Bd. 13. 262 u. 790.
[7]) Liebigs Ann. d. Ch. 176. 15.

Sehr interessant sind die Synthesen, welche auf der Condensation von Aldehydammoniaken mit Ketonsäuren beruhen. So kondensierte Hantzsch[1]) Aldehydammoniak mit Acetessigester und erhielt den Dihydrocollidindicarbonsäureester. Durch Einwirkung von Ammoniak auf Brenztraubensäure[2]) wurde eine α-Methyl-α^1-γ-Pyridindicarbonsäure, die Uvitoninsäure, erhalten.

Ladenburg[3]) stellte dann das Piperidin, ein Hexahydropyridin, dar durch schnelles Erhitzen von Pentamethylendiamin. Das Piperidin wurde von Königs[4]) in Pyridin übergeführt durch Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure auf 300°.

In neuester Zeit ist von Gabriel[5]) eine sehr glatte Piperidinsynthese ausgeführt worden durch Erhitzen einer wässrigen Lösung von ε-Chloramylamin, wobei glatt salzsaures Piperidin gebildet wird.

Durch Erhitzen der Amide zweibasischer, mehrwertiger Alkohol- oder Ketonsäuren gelangt man ebenfalls zu Pyridinderivaten. Hofmann erhielt so aus Citramid die Citrazinsäure, welche eine α-α^1-Dioxy-γ-Pyridincarbonsäure ist. Ebenso liefert Acetondicarbonsäureamid ein Trioxypyridin[6]).

Die Alkaloïde waren es aber vornehmlich, deren Synthese angestrebt wurde und gebührt Ladenburg[7]) das Verdienst als Erster eine solche ausgeführt zu haben.

[1]) Liebigs Ann. d. Ch. 215. 1 und Ber. d. chem. Ges. 15. 2912 u. 16. 1946.

[2]) Liebigs Ann. d. Ch. 188. 330 und 208. 138.

[3]) Ber. d. chem. Ges. Bd. 18. 2956 u. 3100.

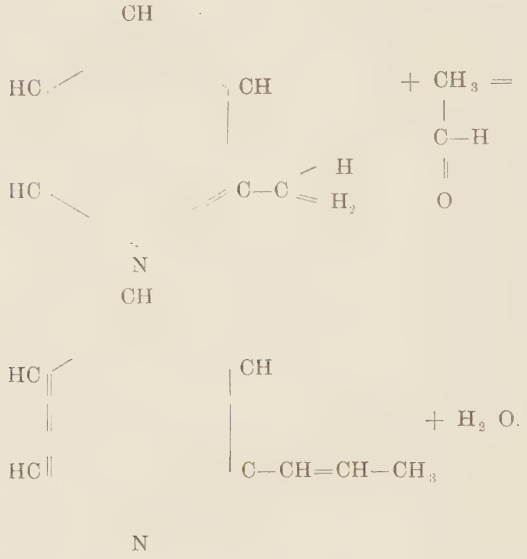
[4]) Ber. d. chem. Ges. Bd. 12, 2341.

[5]) Ber. d. chem. Ges. 25. 421.

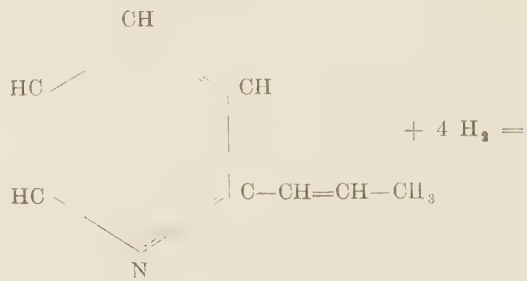
[6]) Ber. d. chem. Ges. Bd. 19. 2694 und Bd. 20. 2655.

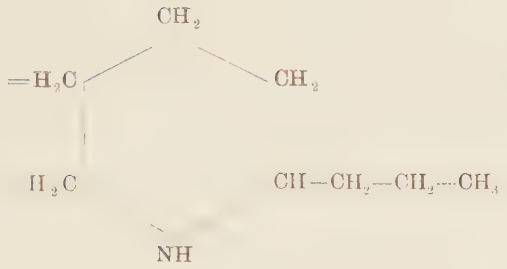
[7]) Ber. d. chem. Ges. 19. 439 und 2578 sowie Liebigs Ann. d. Ch. 247, 80.

Er hatte das Coniin untersucht und es als α-Normal-propylpiperidin erkannt. Nun condensierte er α-Picolin mit Paraldehyd und erhielt das α-Allylpyridin:



Das α-Allylpyridin wurde dann in absolutem Alkohol gelöst und mit metallischem Natrium reduciert, wobei inactives Coniin entsteht:

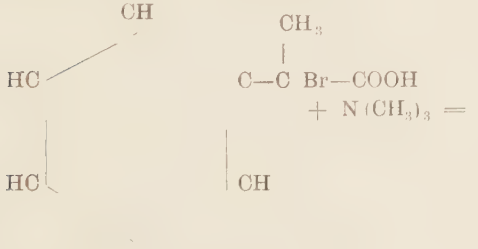




Um zu einem aktiven Coniin zu gelangen, trennte man das inaktive Alkaloïd durch fraktionierte Krystallisation der weinsauren Salze. Man erhielt so das in Conium maculatum vorkommende, rechtsdrehende Coniin und eine Linksmodifikaton.

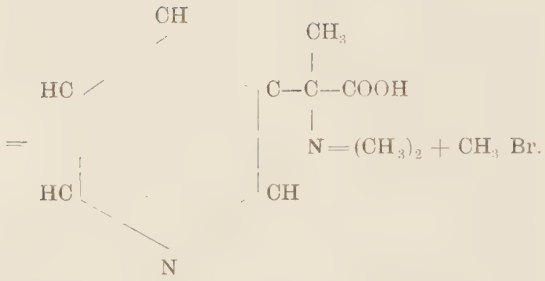
Nach der Synthese des Coniins folgte dann die des Pilocarpins, des Alkaloïds der Jaborindablätter, durch Hardy und Calmels [1]). Diese condensierten Trimethylamin mit β-Pyridin-α-Brompropionsäure und erhielten β-Pyridin-α-dimethylaminopropionsäure. An den Stickstoff derselben addierten sie Jodmethyl und spalteten das Jod mit feuchtem Silberoxyd ab, wobei eine Pyridyliumbase sich bildet, die sofort Wasser abspaltet und in ein Betaïn übergeht. Letzteres ist das gesuchte Alkaloïd.

Die Reaction ist folgende:

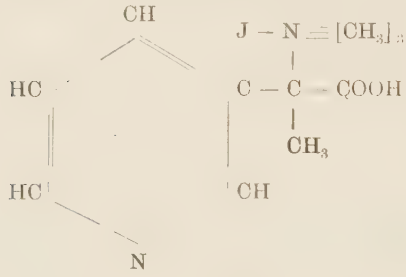


β-Pyridin-α-Brompropionsäure

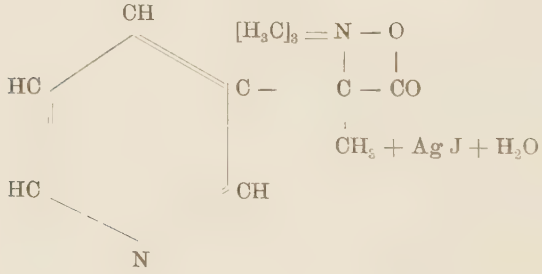
[1]) Ber. d. chem. Ges. Bd. 19. Ref. 491 und 20. Ref. 575.



β-Pyridin-α-Dimethylaminpropionsäure + CH_3 J —



dann verseift mit Ag OH =



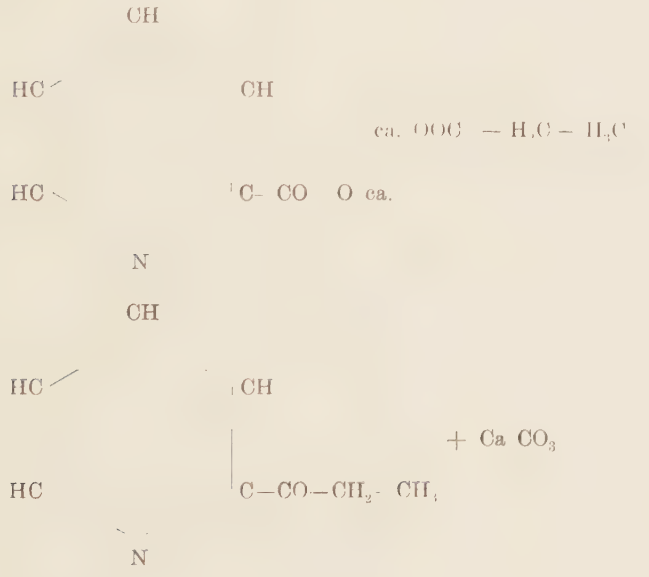
Pilocarpin.

Das nächste der synthetisch erhaltenen Alkaloïde war das Piperin, dargestellt von Rügheimer[1]) aus Piperidin

[1]) Ber. der chem. Ges. 15. 1390.

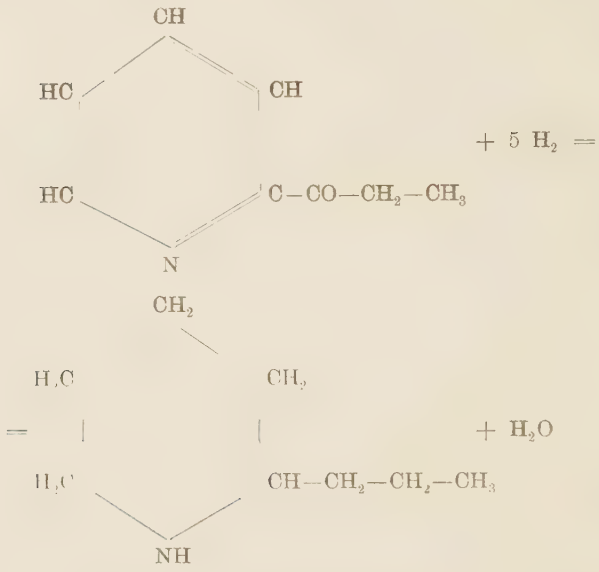
und Piperinsäurechlorid. Dann folgten das Trigonellin von Hantzsch[1]) und Jahns[2]) und in neuester Zeit wurde auch das Tropin aus Dihydrobenzyldimethylamin[3]) dargestellt, woraus dann eine Synthese des Atropins folgt.

Im Jahre 1892 wurde von Engler und Bauer[4]) eine neue Synthese des Coniins entdeckt, welche auf der Reduktion des α-Aethylpyridylketons beruht. Sie wurde im Chemischen Laboratorium der Technischen Hochschule zu Karlsruhe ausgeführt. Die gemischten Kalksalze der Picolinsäure und der Propionsäure wurden der trockenen Destillation unterworfen, wobei das α-Aethylpyridylketon resultiert:



[1]) Ber. der chem. Ges. 19. 31.
[2]) Ber. der chem. Ges. 20. 2840.
[3]) Chemiker-Ztg. 1892. 319.
[4]) Ber. der chem. Ges. 24. 2530.

Dieses wurde dann in alkoholischer Lösung mit Natrium reduciert, und man erhielt das inactive Coniin:



Die Ketone der Pyridinreihe geben überhaupt ein gutes Mittel an die Hand, zu Homologen und anderen Derivaten des Pyridins zu gelangen.

Sie sind deshalb auch in grösserer Zahl und zwar meistens durch Destillation der betreffenden, gemischten Kalksalze dargestellt worden. So erhielten Skraup und Cobenzl[1]) das α-Phenylpyridylketon und Bernthsen und Mettegang[2]) dass β-Phenylpyridylketon. Im Chemischen Laboratorium der Technischen Hochschule zu Karlsruhe wurden ferner dargestellt: Das α-Methylpyridylketon von Engler und Rosumoff[3]), das β-Methylpyridyl-

[1]) Wiener Monatshefte 4. 436 u. 479.
[2]) Ber. der chem. Ges. 20. 1209.
[3]) Ber. der chem. Ges. 24. 2527.

keton von Engler und Kiby[1]), das α-Propylpyridylketon von Engler und Maymon[2]), das β-Aethylpyridylketon von Engler und Aisinmann[3]), das β-Propylpyridylketon von Engler und Lulkimacher[4]) und später erfolgte noch dessen Reduction zum β-Normalpropylpiperidin (β-Coniin) durch Diamand[5])

In neuester Zeit beschäftigte man sich dann mehr mit den engeren Derivaten der Pyridincarbonsäuren. So stellte Marckwaldt[6]) aus α-Chlornicotinsäure das α-Aminopyridin dar. Ebendasselbe wurde von Meyer[7]) aus Picolinsäureamid erhalten, derselbe stellte ausserdem einige Ester sowie das Aethylbetaïn der Picolinsäure dar. Ueber Ester und Amide der Picolin-, Nicotin- und Chinolinsäure arbeiteten ferner Engler[8]) und Böttner, Bueb und Kronstein. In diesem Jahre erschien noch eine Abhandlung von F. Pollák[9]) über Ester, Amid und Betaïn der der Nicotinsäure sowie über das β-Aminopyridin. Ueber die dritte der Pyridincarbonsäuren, die Isonicotinsäure finden sich nur spärliche Notizen. Sie wurde zuerst von Hoogewerff und van Dorp[10]) erhalten durch Schmelzen von v-Pyridintricarbonsäure, ebenso erhielt sie auch Skraup[11]) aus Cinchomeronsäure. Anderson[12]) stellte sie dar durch Oxydation von Dipyridyl, doch untersuchte

[1]) Ber. der chem. Ges. 22. 597.
[2]) [3]) [4]) Ber. der chem. Ges. 24. 2536.
[5]) Inaug. Diss. Bern. 1893.
[6]) Ber. der chem. Ges. 1893. 2187.
[7]) Wiener Monatshefte. 15. 164.
[8]) Ber. der chem. Ges. 27. 1784.
[9]) Acad. d. Wissensch. Sitzung der math. nat. Klasse vom 25. Januar. Wien. 1895.
[10]) Liebigs Ann. d. Ch. 204. 112.
[11]) Ber. der chem. Ges. 12. 2332.
[12]) Liebigs Ann. d. Ch. 154. 274.

er sie nicht näher. Ausser dem Kalksalz und dem Kupfersalz sowie dem Chlorhydrat der Isonicotinsäure sind noch keinerlei Derivate der γ-Stellung erhalten worden. Daher habe ich es mir zur Aufgabe gemacht, die Derivate dieser Säure genauer zu studieren und ich werde die Resultate meiner Untersuchungen sowie die erhaltenen Körper im Folgenden beschreiben.

Specieller Teil.

Um der mir gestellten Aufgabe, die Derivate der Isonicotinsäure zu erforschen, gerecht zu werden, war es vor allem notwendig, Isonicotinsäure in genügender Menge zu beschaffen. Da aber bis jetzt kein zweckentsprechender Weg hierfür gegeben war, musste ich mir selbst durch Prüfung verschiedener Verfahren einen solchen zu verschaffen suchen.

I. Darstellung der Isonicotinsäure.

Eine naturgemässe Vorbedingung zur Darstellung von Isonicotinsäure ist die, dass man von Pyridinderivaten ausgeht, deren γ-Stellung durch Kohlenstoff besetzt ist, dann kann man den letzteren durch Oxydation in Carboxyl überführen und darauf die etwa überflüssigen Reste auf irgend eine Art entfernen. Ich benutzte vier Methoden, die ich in zwei Hauptgruppen teilen kann: 1. Oxydation von Körpern, bei denen nur die γ-Stellung durch Kohlenstoff besetzt ist, und welche sofort Isonicotinsäure liefern: γ-Dipyridyl und Dipyridin. 2. Oxydation von Körpern, bei denen ausser der γ-Stellung noch andere Orte durch Kohlenstoff besetzt sind: Uvitoninsäure, Lutidincarbonsäure, Cinchonin. Es resultieren hierbei Polycarbonsäuren des Pyridins, welche ein Carboxyl in γ-Stellung haben. Die anderen Carboxylgruppen werden dann der Reihe nach durch Erhitzen abgespalten, so dass man als Endresultat Isonicotinsäure erhält.

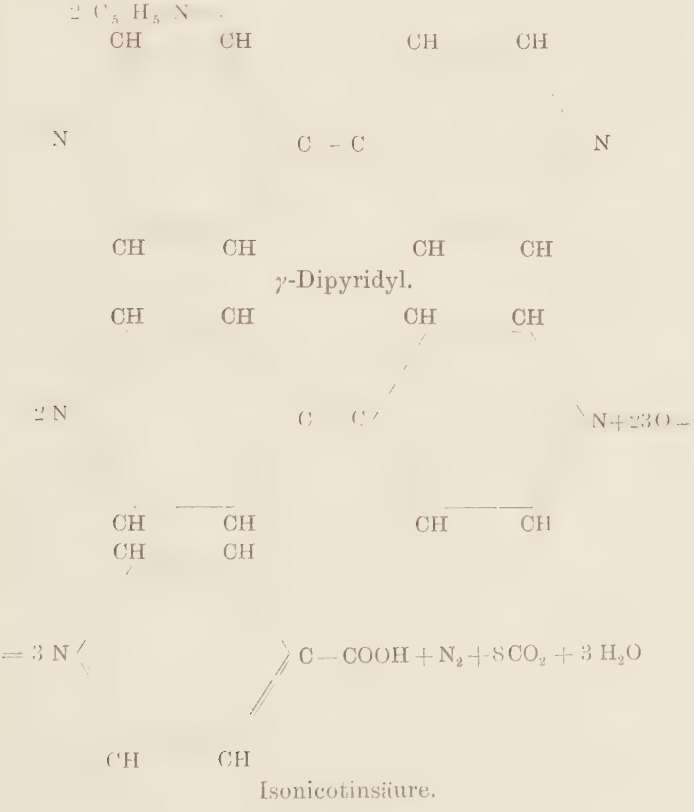
a. Darstellung der Isonicotinsäure aus Dipyridyl und Dipyridin.

200 g wasserfreies Pyridin werden auf 60—70° erwärmt und dann 35 g metallisches Natrium in Portionen von je 5 g eingetragen, man lässt das Ganze dann 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen und prüft nach Ablauf dieser Zeit, ob frisch eingetragenes Natrium noch einwirkt. Ist dieses nicht mehr der Fall, so trennt man das schwarze, brüchige Reactionsprodukt vom unangegriffenen Natrium, leitet 10—12 Stunden in der Kälte und längere Zeit bei 100—110° feuchte Luft darüber, trägt es in Wasser ein und schüttelt die Lösung mit Aether aus. Die ätherische Lösung wird getrocknet, der Aether verdunstet und der Rückstand destilliert. Die Fraktion von 260—320° enthält sowohl Dipyridyl wie Dipyridin.

Ich modificierte dieses Verfahren dahin, dass ich das Reactionsprodukt sofort in Wasser brachte, was den Nachteil hat, dass leicht kleine Natriumstückchen mit in das Wasser gelangen, dann erhitzte ich zum Sieden, kochte mit Tierkohle aus und filtrierte. Aus dem Filtrat krystallisiert dann das Dipyridyl in langen, seideglänzenden Nadeln mit 2 Mol. Krystallwasser, es hat den Schmelzpunkt 68° (uncorr.). Destilliert man dasselbe, so verliert es sein Krystallwasser und schmilzt bei 108° (uncorr.). Aus 200 g Pyridin erhielt ich 8 g Dipyridyl. Da die Ausbeute sehr schlecht ist, verwandte ich zur Oxydation das schwarze Reactionsprodukt, um auch das Dipyridin mitzuoxydieren. Das Reactionsprodukt wurde in Wasser gelöst und die Lösung mit Schwefelsäure angesäuert, da das Dipyridyl sehr beständig gegen Oxydationsmittel ist und nur in saurer Lösung oxydiert wird. Nun oxydierte ich mit Kaliumpermanganat auf dem Wasserbad, filtrierte vom Braunstein ab und fällte mit essigsaurem Kupfer.

Ich erhielt so aus 200 g Pyridin 15 g isonicotinsaures Kupfer, was 11 g Isonicotinsäure entspricht. Um diese zu erhalten, wird das Kupfersalz in Wasser suspendiert und Schwefelwasserstoff bis zur Sättigung in die heisse Suspension eingeleitet. Man filtriert das Schwefelkupfer heiss ab, und aus dem Filtrat krystallisiert die Isonicotinsäure in undeutlichen, warzigen Krystallen, die wasserfrei sind und bei 302° (uncorr.) schmelzen.

Der eben beschriebene Prozess geht nach den folgenden Reactionen vor sich:



Isonicotinsäure.

Um eine Uebersicht der quantitativen Verhältnisse zu haben, gebe ich im Folgenden die Theorie und die Praxis des Prozesses an:

100 Teile Pyridin geben

	theoretisch:	praktisch:
Dipyridyl:	88.	14.
Isonicotinsäure:	69.	11.

Das Dipyridyl ist auf die gewonnene Isonicotinsäure berechnet, da die Ausbeuten aus reinem Dipyridyl sehr gute sind, und man aus dem Reactionsprodukt von Natrium auf Pyridin nur 60% des Dipyridyls gewinnt.

Man sieht leicht aus den angegebenen Zahlen, dass diese Methode sich nicht rentiert, zumal der Prozess schwierig und wegen des unerträglichen Geruchs des Reactionsprodukts sehr unangenehm ist.

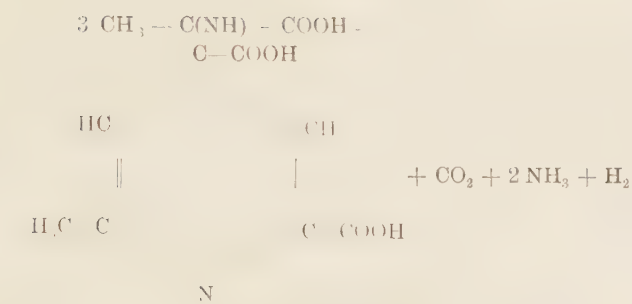
b. Darstellung der Isonicotinsäure aus Uvitoninsäure.

Zur Darstellung der Uvitoninsäure trägt man Brenztraubensäure in kleinen Portionen in gut gekühltes, alkoholisches Ammoniak ein, dann scheidet sich plötzlich ein weisser Niederschlag aus. Man lässt eine Zeitlang stehen, giesst die alkoholische Flüssigkeit ab und löst den Niederschlag in viel Wasser. Dieses dampft man ein am Wasserbad, bis die Oberfläche Blasen wirft, dann löst man wiederum in viel Wasser, versetzt mit verdünnter Schwefelsäure und lässt die Uvitoninsäure auskrystallisieren, was in 12 Stunden geschehen ist. Die Theorie dieser Reaction ist folgende:

Ammoniak und Brenztraubensäure verbinden sich zu Imidobrenztraubensäure

$$CH_3-CO-COOH+NH_3=CH_3-C(NH)-COOH+H_2O$$

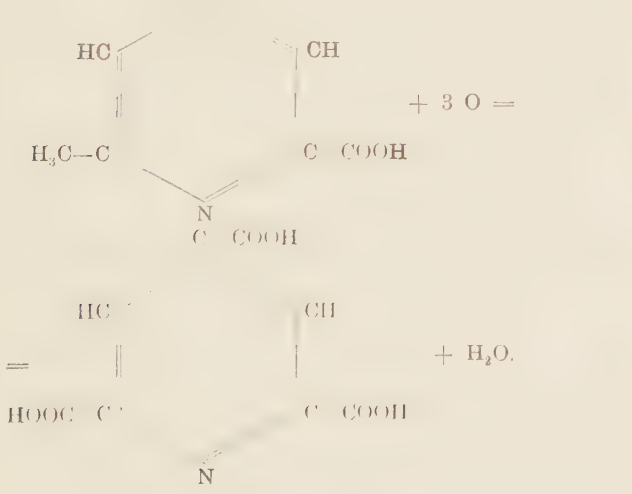
und drei Molecüle Imidobrenztraubensäure condensieren sich zu α-Methyl-$\alpha^1\gamma$-Pyridindicarbonsäure (Uvitoninsäure)



Uvitoninsäure.

Aus 50 g Brenztraubensäure erhält man zwischen 8 g und 8.5 g Uvitoninsäure.

Diese wird jetzt in Kalilauge gelöst, mit der berechneten Menge Kaliumpermanganat versetzt und auf dem Wasserbade oxydiert. Es bildet sich hierbei eine α-, α^1-, γ-Pyridintricarbonsäure.



Die Oxydation geht fast quantitativ vor sich. Die Oxydationslauge wird entfärbt und vom Braunstein abfiltriert, dann wird sie mit Schwefelsäure bis zur Neu-

tralisation versetzt. Es krystallisiert im Anfang das Kaliumsulfat aus und dann die Säure. Man erhält so aus 8 g Uvitoninsäure ungefähr 8 g Pyridintricarbonsäure. Diese Letztere wird nun aus einer kleinen Glasretorte sublimiert und man bekommt reine pyridinhaltige Isonicotinsäure, indem die beiden, in α- und α^1-Stellung befindlichen CO_2-Gruppen der Tricarbonsäure abgespalten werden. Aus 8 g Tricarbonsäure erhält man 2—3 g Isonicotinsäure im allerbesten Fall.

Es liefern also 100 Teile Brenztraubensäure:

	theoretisch:	praktisch:
Uvitoninsäure:	68,5	16
Pyridintricarbonsäure:	79,8	16
Isonicotinsäure:	46,5	4—6

c. Darstellung der Isonicotinsäure aus Lutidincarbonsäure.

Die Lutidincarbonsäure, eine α-, γ-Dimethyl-β-pyridincarbonsäure, wurde zuerst von Hantzsch dargestellt und habe ich ebenfalls dessen Methode zu meinen Versuchen benutzt. 130 g Acetessigester werden mit 61 g Aldehydammoniak gemischt und zum Ganzen ungefähr 50 g Aldehyd hinzugegeben. Es tritt sofort eine lebhafte Reaction ein, unter Dampfentwicklung erwärmt sich die Lösung und färbt sich braun. Wird die Reaction langsamer, so erwärmt man eine halbe Stunde auf dem Wasserbade und treibt die flüchtigen Produkte mit Wasserdampf ab. Nun lässt man erkalten, schüttelt mit Aether aus, trocknet die ätherische Lösung, verjagt den Aether und fractioniert. Ich erhielt folgende Fractionen:

Reactionsprodukt: 131 g.

Fraction von $220—270^0$ = 60 g
„ „ $240—252^0$ = 36 g
„ „ $246—248^0$ = 22 g

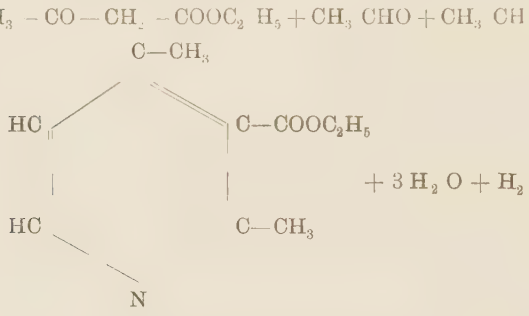
Zwischen 246° und 248° geht reiner Lutidincarbonsäurerester über, doch lässt sich zur Darstellung der Säure auch die Fraction von 240—252° benutzen.

Der Ester wird nun mit alkoholischem Kali während 3 Stunden am Rückflusskühler verseift und das Produkt am Wasserbad zur Trockne verdampft. Den Rückstand nimmt man mit Wasser auf, schüttelt ihn mit Aether, säuert mit Salzsäure stark an und dampft wieder zur Trockne. Der Rest wird mit absolutem Alkohol ausgegekocht und die alkoholische Lösung wieder zur Trockne gedampft, mit Wasser aufgenommen und im Vacuum über Schwefelsäure verdunsten lassen. Das Chlorhydrat der Lutidincarbonsäure scheidet sich dann in weissen Krystallen ab.

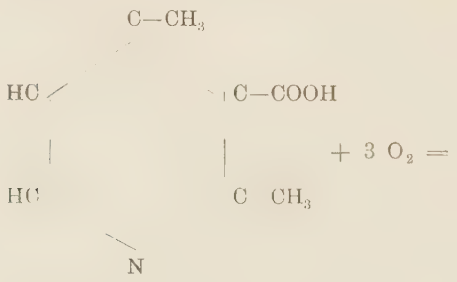
Um zu der Pyridintricarbonsäure zu gelangen, löst man das Chlorhydrat in Wasser, neutralisiert mit Kalihydrat und oxydiert mit der berechneten Menge Kaliumpermanganat auf dem Wasserbade. Darauf filtriert man vom Braunstein ab und fällt die verdünnte Lösung mit einer heissen Bariumnitratlösung. Es fällt ein weisser Niederschlag, der aus dem Bariumsalz der Pyridintricarbonsäure besteht. Dieses wird in der berechneten Menge 5procentiger Schwefelsäure suspendiert und eine halbe Stunde auf dem Wasserbade erhitzt, dann filtriert man vom Bariumsulfat und lässt die Pyridintricarbonsäure auskrystallisieren. Diese bildet glänzende Tafeln, welche 2 Mol. Krystallwasser enthalten. Sie sind entweder farblos oder rötlich, selten schön meergrün gefärbt. Die Säure wird 3—4 Stunden auf 160° erhitzt, wobei sie fast quantitativ in Cinchomeronsäure, eine β-γ-Dicarbonsäure übergeht. Diese Letztere wird in kleinen Retorten vorsichtig zum Schmelzen erhitzt und solange darin erhalten, bis die Kohlensäureentwickelung nachlässt, darauf wird stark erhitzt, sodass die Substanz schnell sublimiert. Man erhält

ein Gemisch von Nicotinsäure und Isonisotinsäure, welches ca. 50 % der angewandten Tricarbonsäure beträgt. Dieses wird getrocknet und pulverisiert, worauf man es mit der drei- bis vierfachen Menge absoluten Alkohols auskocht. Die Nicotinsäure geht in Lösung, während die Isonicotinsäure unlöslich zurückbleibt. Ist dieselbe noch nicht rein, so muss sie nochmals ausgekocht werden. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 304,5°.

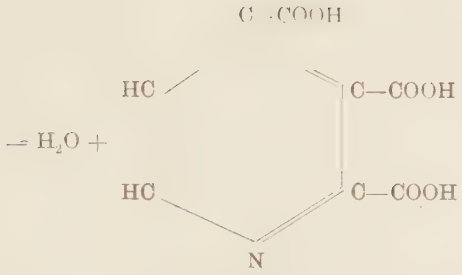
Die Theorie des ganzen Prozesses ist folgende: Acetessigester, Aldehyd und Aldehydammoniak kondensieren sich unter Wasserabspaltung zu α-γ-Dimethyl-β-pyridincarbonsäureäthylester:



Dieser wird zur Säure verseift und mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung oxydiert:

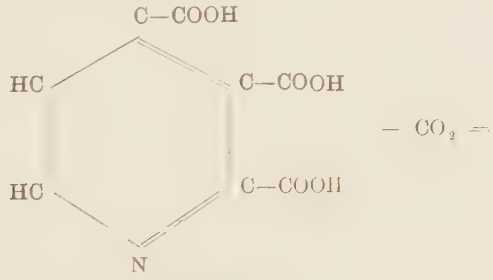


Lutidincarbonsäure.

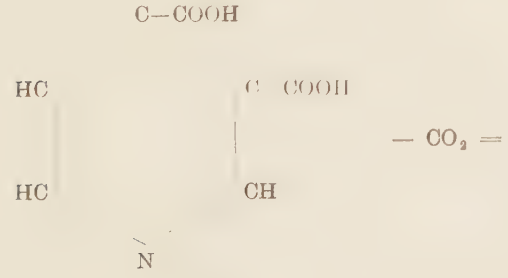


Pyridintricarbonsäure.

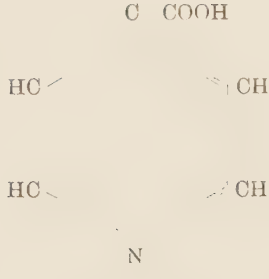
Beim darauf folgenden Erhitzen und Schmelzen der Pyridintricarbonsäure giebt diese zuerst das in α-Stellung befindliche Carboxyl ab, indem sich Cinchomeronsäure bildet, dann wird das in β-Stellung befindliche Carboxyl ebenfalls abgespalten und es resultiert Isonicotinsäure:



Pyridintricarbonsäure.



Cinchomeronsäure.



Isonicotinsäure.

Die Ausbeuten bei diesem Prozess sind folgende:
Auf 100 Teile Acetessigester:

	theoretisch:	praktisch:
Lutidincarbonsäure	116	14,2
Pyridintricarbonsäure	162	10,5
Isonicotinsäure	94	4,0

Bei der Umständlichkeit des Prozesses sind die Ausbeuten zu schlecht, um die Methode für vorliegenden Zweck anzuwenden.

d. Darstellung der Isonicotinsäure aus Cinchonin.

Diese Methode ist von Hoogewerff und van Dorp ausgearbeitet und habe ich dieselbe modificiert.

200—300 g Cinchonin werden in verdünnter Schwefelsäure gelöst und in die berechnete Menge stark verdünnter Kalilauge unter Rühren eingegossen. Man wendet zweckmässig einen geringen Ueberschuss an Kalihydrat an und verdünnt die Lauge auf 20—30 Liter. Das Cinchonin scheidet sich dann in äusserst fein verteilten Flocken ab, die sich leicht oxydieren lassen. Die Suspension erhitzt man nun in einem 30—35 Liter fassenden, emaillierten Eisentopf bis gegen 80° und fügt Kaliumpermanganat in kleinen Portionen zu. Mit jedem weiteren

Zusatz wartet man, bis alles entfärbt ist. Hat man so die nötige Menge Permanganat (auf 100 g Cinchonin 1000 g $KMnO_4$) eingetragen, was bei 200—400 g zehn Stunden dauert, und entfärbt sich die Lösung nicht mehr bei zweistündigem Kochen, so entfärbt man mit Alkohol und koliert vom Braunstein ab. Die so erhaltene, klare Lösung behandelte ich im Anfang, wie die Oxydationslauge der Lutidincarbonsäure, doch fand ich das Verfahren sehr umständlich und mit Verlusten verknüpft und behandelte die Laugen daher wie folgt: Die klaren Oxydationslaugen werden genau neutralisiert mit Schwefelsäure, auf ein kleines Volumen eingedampft und über Nacht stehen gelassen. Reines Kaliumsulfat krystallisiert aus. Die Mutterlaugen werden wieder eingedampft und krystallisieren lassen, bis sich hauptsächlich Kaliumoxalat abscheidet (da Oxalsäure bei der Oxydation in grösserer Menge gebildet wird). Von diesem saugt man die jetzt syrupdicke Mutterlauge ab und übersättigt sie mit Schwefelsäure. Es krystallisiert dann Pyridintricarbonsäure aus, welche mit etwas Oxalsäure und saurem Kaliumsulfat verunreinigt ist. Man befreit sie davon, indem man je 50 g der Rohsäure aus 1 Liter heissen Wassers, das 20 g Schwefelsäure enthält, umkrystallisiert. So erhält man vollkommen reine Säure in hübschen, meist rötlich gefärbten Tafeln, sie enthält zwei Mol. Krystallwasser, das sie bei 100° abgiebt. Sie schwärzt sich bei schnellem Erhitzen bei 199—200°, ebenso bei längerem Erhitzen auf 180°. Zweistündiges Erhitzen auf 180° führt sie fast quantitativ in Cinchomeronsäure über. Bei 239° schmilzt sie unter lebhafter Kohlensäureentwicklung, indem sie in Isonicotinsäure und Nicotinsäure übergeht.

Die Ueberführung der Pyridintricarbonsäure in Isonicotinsäure geschieht wie unter Lutidincarbonsäure angegeben.

100 Teile Cinchonin liefern

	theoretisch:	praktisch:
Pyridintricarbonsäure	67	16
Isonicotinsäure	39	6

Die Ausbeuten sind auch hier nicht besonders, doch hat dieser Prozess den Vorzug der Einfachheit vor den übrigen, ausserdem ist das Rohmaterial nicht so kostspielig wie das der ersten Prozesse und vornehmlich bietet er eine grosse Zeitersparniss, so dass ich ihn den ersterwähnten Verfahren entschieden vorziehe. Die von mir verwandte Isonicotinsäure ist daher nur nach diesem Verfahren bereitet worden.

II. Die Derivate der Isonicotinsäure.

Die zur Darstellung dieser Derivate verwandte Säure war gelblich und mikrokrystallinisch. Ihr Schmelzpunkt lag bei 304° (uncorr.) im zugeschmolzenen Rohr, im offenen Rohr erhitzt sublimierte sie, ohne zu schmelzen, in Täfelchen. In Alkohol war sie selbst in der Hitze fast unlöslich.

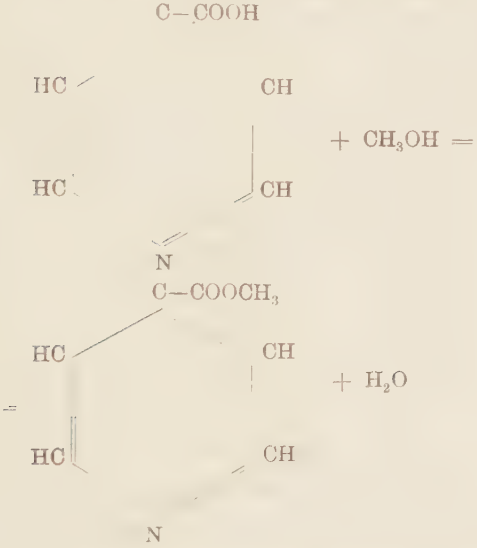
1. Der Isonicotinsäuremethylester.

Die Esterifizierung der Isonicotinsäure wurde nach der allgemeinen Methode durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in eine Suspension der Säure in absolutem Alkohol bewirkt.

10 g Isonicotinsäure wurden fein pulverisiert und in 200 g wasserfreien Methylalkohols aufgeschlämmt, darauf wurde trocknes Salzsäuregas eingeleitet und das Gemisch auf dem Wasserbade erwärmt. Nach fünfstündigem Einleiten liess ich erkalten, sättigte die jetzt braun gewordene, klare Lösung mit Salzsäuregas, verschloss den Kolben und liess die Lösung über Nacht stehen. Dann

verdampfte ich den Alkohol, nahm den krystallinischen Rückstand mit Wasser auf und neutralisierte mit Soda. Es schied sich eine geringe Menge eines dunklen Oels aus; dieses nahm ich mit Aether auf, trocknete die ätherische Lösung und fraktionierte. Ich erhielt nach öfterer Destillation eine bei 212° (unkorr.) konstant siedende Fraction, welche sich als Ester auswies.

Der Prozess dieser Esterbildung ist folgender:



Der Ester bildet eine gelbliche Flüssigkeit von nicht unangenehmem Geruch und brennendem Geschmack; auf die Epidermis gebracht erzeugt er starkes Brennen und hinterlässt rote Flecke. Sein Siedepunkt liegt bei 212° (unkorr.). In Aether, Alkohol, Benzol u. s. w. löst er sich leicht, schwerer wird er vom Wasser aufgenommen, dem er durch Aether fast vollständig entzogen wird. Die Lösungen fluorescieren grün.

Das Chlorhydrat bildet sich beim Sättigen der alkoholischen Lösung des Esters mit Salzsäuregas und Ein-

dampfen im Vacuum. Es bildet weisse, hygroskopische Krystalle von der Formel $C_5H_4NCOOCH_3$, HCl.

Das Chloroplatinat wird dargestellt durch Vermischen der salzsauren Lösung des Esters mit einer konzentrierten Platinchloridsolution. Es sind braungelbe Krystalle von der Formel:

$(C_5H_4\ NCOOCH_3,\ HCl)_2\ Pt\ Cl_4$

Analyse des Esters.

I. 0.5179 g Substanz gaben
1.1600 CO_2 und
0.2526 H_2O.

II. 0.3855 g Substanz gaben
38.3 ccm feuchten Stickstoff bei 17° C. und 751 mm Barometerstand.

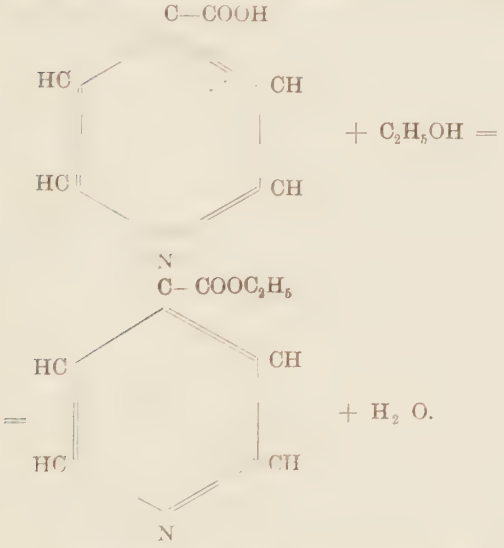
Auf 100 Teile

	Berechnet:	Gefunden:	
		I.	II.
C	61.31	61.05	—
H	5.10	5.42	—
N	10.21	—	10.58

2. Der Isonicotinsäureäthylester.

Um zu diesem Ester zu gelangen, modificierte ich das bei dem Methylester angewandte Verfahren, da letzteres zu schlechte Ausbeuten giebt. Nach vielen Versuchen fand ich folgende Methode für zweckmässig: 200 ccm absoluter Alkohol werden unter Kühlung mit Salzsäuregas gesättigt, darauf giebt man 10 g pulverisierte Isonicotinsäure hinzu, erwärmt auf dem Wasserbade bis zur klaren Lösung und dampft schnell ein unter Durchleiten von Salzsäuregas. Sobald die braune Lösung Syrupdicke hat und Krystalle auszuscheiden beginnt, nimmt man mit Wasser auf und macht die Lösung mit Soda schwach

alkalisch. Der Ester fällt in Form eines dunklen Oels aus, welch letzteres mit Aether aufgenommen wird. Die ätherische Lösung wird über Kaliumcarbonat getrocknet und fraktioniert. Den reinen Ester erhält man als Fraction zwischen 224 225° (uncorr.). Der sich bei dieser Esterbildung abspielende Prozess ist der folgende:



Der Ester ist ein farbloses Oel vom Siedepunkt 224° bis 225°, der Geruch ist entschieden esterartig und pyridinähnlich. Sein Geschmack ist nachhaltig brennend. Wie der Methylester so reizt auch der Aethylester stark die Epidermis und rötet sie. In Alkohol, Aether, Benzol etc. ist er leicht löslich, von Wasser wird er nur schwierig aufgenommen, die Lösung fluoresciert stark. Erwärmen mit Alkalien verseift den Ester rasch. Beim Erwärmen auf 100° wird er plötzlich dunkler, bei längerem Erhitzen auf den Siedepunkt verharzt er.

Das Chlorhydrat bildet sich beim Auflösen des Esters in Salzsäure und Eindampfen im Vacuum. Es sind weisse,

zerfliessliche Krystalle von der Formel: $C_5H_4NCOOC_2H_5$, HCl.

Beim Versetzen der salzsauren Lösung des Esters mit einer konzentrierten Platinchloridlösung bildet sich das Chloroplatinat, welches in Wasser und verdünnter Salzsäure ziemlich löslich ist. Es bildet hübsche, glänzende, braunrote Kryställchen von der Formel: $2(C_5H_4NCOOC_2H_5 . HCl)\ Pt\ Cl_4$.

Analyse des Esters.

I. a. 0.221 g Substanz gaben
0.5132 g CO_2 und
0.1221 g H_2O.

b. 0.3305 g Substanz gaben 30.9 ccm feuchten Stickstoff bei 17° und 744 mm Barometerstand.

II. a. 0.3230 g Substanz gaben
0.7495 g CO_2 und
0.1767 g H_2O.

b. 0.4127 g Substanz gaben 37 ccm feuchten Stickstoff bei 20° und 758 mm Barometerstand.

Auf 100 Teile:

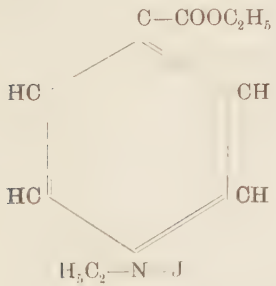
Berechnet:	Gefunden:	
	I.	II.
C = 63.54	63.34	63.29
H = 5.96	6.14	6.08
N = 9.28	9.70	9.47

Die Ausbeute an Ester betrug im besten Falle 82 % der Theorie.

3. Das Jodäthyladditionsprodukt des Isonicotinsäureäthylesters.

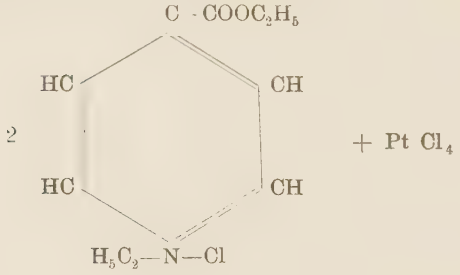
Alle Stickstoffderivate, welche den Stickstoff dreiwertig an Alkoholradikale und Wasserstoff gebunden enthalten, sind befähigt an den Stickstoff Halogenalkyl zu addieren. Auch die Pyridinderivate können natürlich

solche Additionsprodukte bilden und sind dieselben oft sehr charakteristisch. Aus diesem Grunde stellte auch ich das Jodäthyladditionsprodukt des Isonicotinsäureäthylesters her, was auf sehr einfache Weise gelingt. Ich mischte 6 g des Aethylesters mit 12 g Jodäthyl und erhitzte das Gemenge zwei Stunden am Rückflusskühler. Die anfangs farblose Flüssigkeit begann sich zu röten und schied einen dunkelroten Syrup ab, der in Aether unlöslich, in Wasser aber leicht löslich war. Ich versetzte das Reactionsprodukt also mit Wasser und schüttelte mit Aether aus, um das unveränderte Jodäthyl zu entfernen; der Ester war vollkommen verbraucht. Die wässrige, rote Lösung dampfte ich dann ein und liess sie einige Tage im Vacuum über Schwefelsäure stehen. Eine Krystallisation trat aber nicht ein, wodurch eine Jodbestimmung unmöglich gemacht wurde. Dann versuchte ich das Platinchlordoppelsalz herzustellen durch Versetzen der wässrigen Lösung mit Platinchorid; es fiel zwar ein hellbrauner Niederschlag aus, doch ging derselbe sofort in metallisches Platin über. Ein genauer Nachweis der Zusammensetzung dieses Körpers lässt sich auf diesem Wege also nicht erbringen, doch erweisen die im folgenden beschriebenen Versuche, dass ich den gesuchten Körper in Händen hatte; er hat die Formel:



4. Das Chloräthyladditionsprodukt des Isonicotinsäure-äthylesters.

Das Jodäthyladditionsprodukt lässt sich leicht in das Chloräthyladditionsprodukt überführen, indem man dasselbe mit Chlorsilber schüttelt. Ich löste den oben erwähnten, roten Syrup in Wasser, schüttelte mit feuchtem, frischgefälltem Chlorsilber, bis die Lösung wasserhell war, filtrierte vom Jodsilber ab und engte das Filtrat ein. So erhielt ich einen fast wasserhellen Syrup, der ebenfalls nicht zur Krystallisation zu bringen war, daher war eine Chlorbestimmung natürlich nicht ausführbar. Jedoch bildete sich beim Versetzen der Lösung mit Platinchlorid ein unlösliches, gelb gefärbtes Chloroplatinat. Dieses krystallisierte ich aus viel heissem, absolutem Alkohol um und erhielt es so in Form hübscher, strohgelber Blättchen vom Schmelzpunkte 189° (uncorr.). Das Salz ist krystallwasserfrei und hat die Formel:



Analyse des Chloroplatinates.

I. 0.2145 g Substanz gaben
0.0535 g Platin.

II. 0.3351 g Substanz gaben
0.0839 g Platin.

Auf 100 Teile

Berechnet:	Gefunden:	
	I.	II.
Pt — 25.2	24.9	25.05

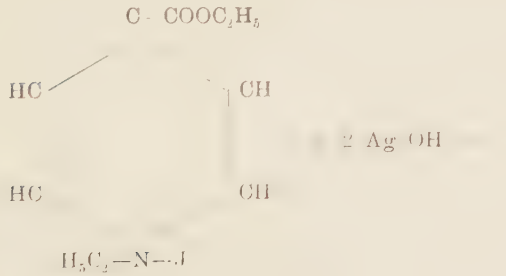
Aus der Umsetzung mit Chlorsilber sowie aus der Analyse geht hervor, dass der rote Syrup das Jodäthyladditionsprodukt repräsentiert; der beste Nachweis ist aber die Ueberführung in

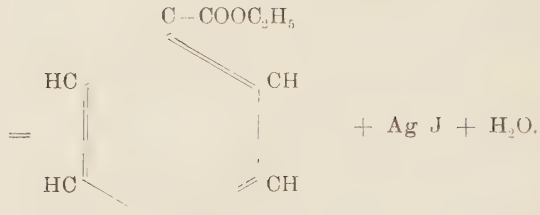
5. Das Isonicotinsäureäthylbetaïn.

Unter der Bezeichnung „Betaïne“ fasst man eine Gruppe von Körpern zusammen, welche sich vom Ammoniumhydroxyd ableiten durch Austausch von drei Wasserstoffatomen gegen Alkyle und des vierten gegen ein Alkyl, welches gleichzeitig eine Carboxylgruppe enthält, mit dieser letzteren bildet dann die restierende Hydroxylgruppe am Stickstoff ein inneres Anhydrid. Die Bezeichnung stammt von Hantzsch, welcher sie auf das Trigonellin als Nicotinsäuremethylbetaïn anwandte, denn die Halogenalkyladditionsprodukte der Pyridincarbonsäuren können ebenfalls solche Betaïne bilden; hierbei wird der Ring als dreiwertiges Radikal dem Stickstoff gegenüber aufgefasst.

Das Isonicotinsäureäthylbetaïn erhielt ich nach folgender Methode:

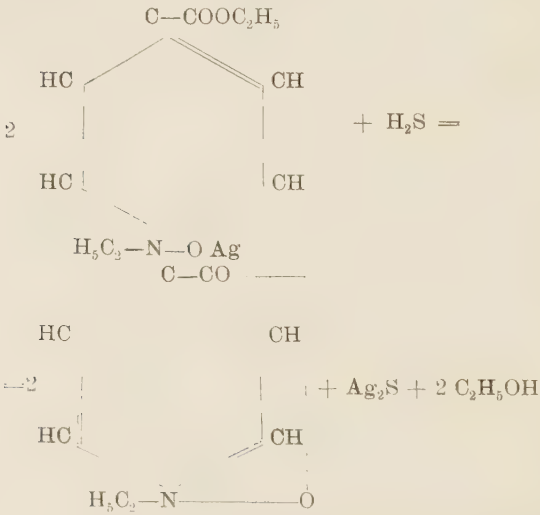
Das Jodäthyladditionsprodukt des Isonicotinsäureäthylesters wurde in Wasser gelöst und mit frischgefälltem, feuchten Silberoxyd geschüttelt. Das Silberoxyd wirkt hier wie das hypothetische Hydrat Ag OH:





Die Lösung erwärmte sich stark und entfärbte sich; nach dem Filtrieren war sie farblos und opalisierte, da das Silbersalz des Aethyloxypyridylium-γ-carbonsäureäthylesters sich schnell zersetzt.

Zur Gewinnung des freien Betaïns erwärmte ich die Lösung auf dem Wasserbade und leitete Schwefelwasserstoff bis zur Sättigung ein, filtrierte vom Schwefelsilber ab und engte das Filtrat bis zur Syrupdicke ein. Der erfolgte Prozess ist folgender:



Der farblose Syrup schied bald das Betaïn in langen Krystallnadeln aus, die aus siedendem Alkohol umkrystallisiert wurden. Das Betaïn ist in Wasser und Alkohol

löslich, in Aether aber unlöslich; die Krystalle sind hygroskopisch. Der Geschmack ist etwas süsslich und hinterher bitter. Beim Liegen an der Luft verändert sich das Betaïn nicht im Gegensatz zu dem α- und β-Betaïn, welche sich rosenrot färben. Bei 180° bräunt es sich und schmilzt unter Zersetzung bei 240°—245°.

Analyse des Betaïns.

I. a. 0.2845 g Substanz gaben
0.66256 g CO_2 und
0.1590 g H_2O.

b. 0.3175 g Substanz gaben 27.6 ccm feuchten Stickstoff bei 21° und 768 mm Barometerstand.

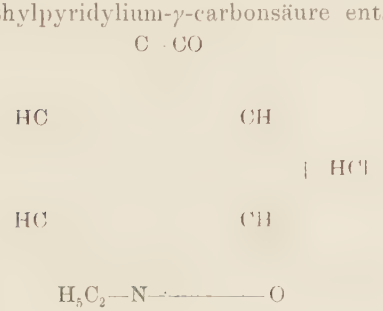
II. 0.174 g Substanz gaben
0.4029 g CO_2 und
0.09865 g H_2O.

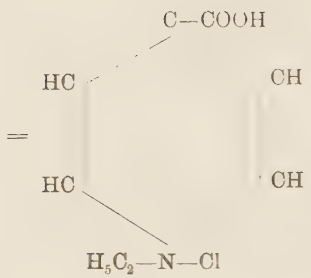
Auf 100 Teile

	Berechnet:	Gefunden: I.	II.
C	63.57	63.52	63.16
H	5.96	6.21	6.30
N	9.27	9.38	—

6. Das Chloroplatinat des Isonicotinsäureäthylbetaïns.

Löst man das Betaïn in konzentrierter Salzsäure, so wird die Anhydridbildung aufgespalten, indem die Chloräthylpyridylium-γ-carbonsäure entsteht:





Fügt man zu dieser Lösung Platinchlorid und dampft ein, so erhält man ein Doppelsalz, welches aus heisser verdünnter Salzsäure in schönen, braungelben Nadeln anschiesst. Das Salz ist in Wasser leicht löslich, schwer aber in verdünntem Alkohol und in Salzsäure.

Der Schmelzpunkt liegt bei 245° (uncorr.), es schmilzt unter Zersetzung und hat die Formel:

$$2\ (C_5\ H_4\ (COOH)\ N\ (C_2\ H_5\ Cl)\ Pt\ Cl_4.$$

Analyse des Doppelsalzes.

I. 0.3635 g Substanz gaben
0.099 g Platin.

II. 0.451 g Substanz gaben
0.1226 g Platin.

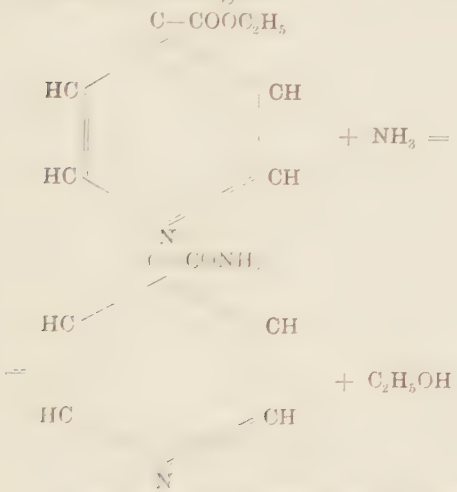
Auf 100 Teile

Berechnet:	Gefunden:	
	I.	II.
Pt. = 27.31	27.25	27.19

7. Das Isonicotinsäureamid.

Da die Säureamide sehr reactionsfähige Körper sind und sich namentlich in primäre Amine überführen lassen, so habe ich es nicht versäumt, das Isonicotinsäureamid herzustellen und zwar auf folgende Weise: Der Aethylester der Isonicotinsäure wurde mit der doppelten Menge concentrierten Ammoniaks überschichtet und bis zur

homogenen Mischung stehen gelassen, wobei folgender Prozess vor sich geht:



Die Umsetzung dauert etwa 48 Stunden. Nach dieser Zeit wurde das Reactionsprodukt bis zur Syrupdicke eingedunstet und krystallisieren gelassen. Das Amid schied sich in Form grauweisser Prismen vom Schmelzpunkt 98° aus. Ich reinigte dieselben durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Aetheralkohol, worin sie schwer löslich sind, und erzielte ein rein weisses Produkt vom Schmelzpunkt 117° (uncorr.). In Wasser, Alkohol und Benzol löst sich das Amid, in Aether ist es unlöslich. Es ist vollkommen farb- und geruchlos, sein Geschmack ist intensiv bitter und widerwärtig.

Durch Verdunsten der salzsauren Lösung des Amids erhält man das zugehörige Chlorhydrat:

$$C_5\ H_4\ NCO\ NH_2\ H\ Cl.$$

Analyse des Isonicotinsäureamids.

I. a. 0.47075 g Substanz gaben
1.019 g CO_2 und
0.215 g H_2O.

b. 0.31525 g Substanz gaben 67.7 ccm feuchten Stickstoff bei 19.5° und 757 mm Barometerstand.

II. a. 0.3515 g Substanz gaben
0.7591 g CO_2 und
0.1572 g H_2O.

b. 0.378 g Substanz gaben 79.4 ccm feuchten Stickstoff bei 17° und 762 mm Barometerstand.

Auf 100 Teile

	Berechnet:	Gefunden: I.	II.
C	59.01	58.84	58.91
H	4.91	5.08	4.97
N	22.95	23.01	23.12

8. Das Chloroplatinat des Isonicotinsäureamids.

Dieses schöne Doppelsalz erhält man beim Vermischen einer concentrierten Platinchloridlösung mit der salzsauren Lösung des Amids. Man dampft das Gemisch ein bis zur beginnenden Krystallisation und lässt erkalten. Das Doppelsalz scheidet sich dann in Form roter, glitzernder Kryställchen ab, deren Schmelzpunkt über 280° liegt. Dieselben lassen sich aus heisser, mässig verdünnter Salzsäure umkrystallisieren und haben die Formel:

$$2\,(C_5H_4NCONH_2 . H\,Cl)\,PtCl_4.$$

Analyse des Chloroplatinats.

I. 0.152 g Substanz gaben
0.04475 g Platin.

II. 0.203 g Substanz gaben
0.059 g Platin.

Auf 100 Teile

	Berechnet:	Gefunden: I.	II.
Pt	29.7	29.5	29.24

9. Behandlung des Isonicotinsäureamids mit unterbromigsaurem Kali.

Wie ich schon unter Nr. 7 erwähnte, stellte ich das Isonicotinsäureamid hauptsächlich dar, um es in das γ-Aminopyridin überzuführen. Zur Erreichung dieses Ziels wandte ich zwei Modificationen des Hofmann'schen Verfahrens an, die ich nebst den erhaltenen Körpern im Folgenden beschreiben will.

Nach dem Verfahren von Meyer zur Darstellung des α-Aminopyridins stellte ich mir eine Kalilauge her, die im Liter 35 g KOH und 10 g Brom enthielt. Mit dieser Lauge übergoss ich 5 g des gepulverten Amids, bis alles gelöst war und keine Entfärbung mehr eintrat. Die Lösung erhitzte ich dann 2—3 Stunden auf dem Wasserbad, wobei sie dunkler wurde; dann liess ich erkalten, filtrierte und extrahierte mit Aether, bis dieser nicht mehr gefärbt wurde. Die Lauge machte ich schwach essigsauer, dampfte sie im Vacuum ein, machte sie wieder alkalisch mit Kaliumcarbonat und extrahierte nochmals. Beide Extractionen lieferten dieselbe Substanz, diese krystallisierte im Vacuum über Schwefelsäure in langen, braunen Nadeln vom Schmelzpunkt 93° (uncorr.), nach öfteren Umkrystallisieren aus Aether-Ligroïn erhielt ich sie in hübschen, gelbbräunlichen Nadeln vom Schmelzpunkt 158—159° (uncorr.). In Wasser, Benzol, Aether und Alkohol ist der Körper leicht löslich, schwierig in Ligroïn.

Das Chlorhydrat bildet lange, leicht in Wasser lösliche Nadeln.

Analyse des Körpers.

0.230 g Substanz gaben
0.50525 g CO_2 und
0.0925 g H_2O.

Auf 100 Teile gefunden:

C = 59.98
H = 4.51

Zur Stickstoffbestimmung reichte die vorhandene Substanz leider nicht.

Beim Behandeln des Körpers mit Chloroform und alkoholischer Kalilauge entwickelte sich in der Hitze Isonitril.

Die salzsaure Lösung des Körpers lieferte mit Platinchlorid versetzt ein schwer lösliches Doppelsalz, das aus Wasser in strohgelben Blättchen krystallisierte; sein Schmelzpunkt liegt über 280°.

Analyse des Chloroplatinats.

0.1505 g Substanz gaben
0.030 g Platin.

Auf 100 Teile gefunden

Pt 19.93.

Aus diesem Allen ergiebt sich, dass die procentuale Zusammensetzung des vorliegenden Körpers ähnlich der des Isonicotinsäureamids ist:

Zusammensetzung des Säureamids		fraglichen Körpers	
C	59.01 %		59.93 %
H	4.91 %		4.51 %

Der Körper könnte danach also entweder ein Stellungsisomeres oder ein Polymeres des Isonicotinsäureamids sein. Die Chloroplatinate beider Körper sind aber sowohl äusserlich als auch in ihrer Zusammensetsung verschieden.

Chloroplatinat des Amids		fraglichen Körpers	
Pt	29.7 %		19.93 %

Ferner weist die Isonitrilreaktion darauf hin, dass der Körper zum Amin verseift wird.

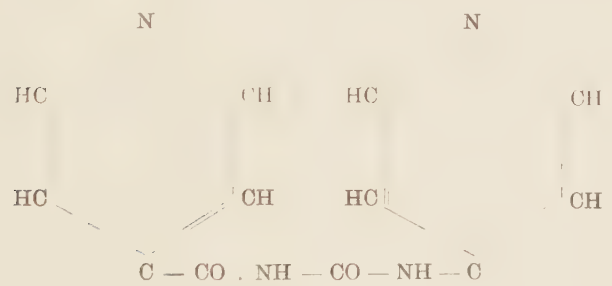
Die Hofmann'sche Reaction kann aber nun verschieden verlaufen, einerseits kann direkt Amin gebildet werden:

$$R-CONH_2 + Br_2 + KOH = R - CONHBr + KBr + H_2O.$$
$$R-CONHBr + 3KOH = R-NH_2 + KBr + CO_3K_2 + H_2O.$$

Ist aber nicht genug KOH vorhanden, so bilden sich eigentümliche Harnstoffe, z. B.:

$$CO \begin{matrix} NHR. \\ NHCOR. \end{matrix}$$

Als ein solches Derivat glaube ich den vorliegenden Körper ansprechen zu müssen und zwar als Isonicotinsäure-γ-pyridylharnstoff:



Berechnung und Analyse stimmen dann wie folgt:

Auf 100 Teile

	Berechnet:	Gefunden:
C	59.54	59.93
H	4.13	4.51

Das Chloroplatinat erscheint dann als zusammengesetzt nach der Formel: $2C_{12}H_{10}N_4O_2$, $HCl + PtCl_4$.

Auf 100 Teile

	Berechnet:	Gefunden:
Pt	20.5	19.93

Den zweiten Versuch zur Darstellung des Amins machte ich nach der Methode, welche Pollák zur Darstellung des β-Amins angewandt hat.

Ich stellte mir eine Bromlauge her, welche im Liter 4.4 procentiger Kalilauge 8.5 g Brom enthielt und übergoss 5 g des gepulverten Säureamids mit 750 ccm dieser Lauge unter Umschütteln, wobei Lösung und Gasentwicklung eintrat. Nun erwärmte ich die Lösung 20 Minuten auf dem Wasserbad und säuerte an, es trat kein Brom mehr auf. Darauf dampfte ich auf dem Wasserbade bis auf 350 ccm ein, machte stark alkalisch, liess erkalten und extrahierte mit Aether. Die ätherische Lösung trocknete ich, verdampfte den Aether und erhielt einen esterartig riechenden Syrup, der bald bräunlichgelbe Krystalle ausschied. Diese presste ich ab und wusch sie mit Aether. Ich erhielt farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 140—141° (uncorr.), welche ich als das γ-Aminopyridin ansehen muss. Mit Chloroform und alkoholischer Kalilauge entwickelte sich sofort und in der Kälte der widerwärtige Isonitrilgeruch. Es löst sich in Wasser, Alkohol u. s. w., in Ligroïn ist es unlöslich.

Der Geschmack ist nachhaltig brennend und bitter.

Analyse des Amins.

I. a. 0.195 g Substanz gaben
0.4545 g CO_2 und
0.1139 g H_2O.

b. 0.138 g Substanz gaben 38.59 ccm feuchten Stickstoff bei 16° und 746 mm Barometerstand.

II. a. 0.204 g Substanz gaben
0.4719 g CO_2 und
0.1267 g H_2O.

b. 0.225 g Substanz gaben 64.24 ccm feuchten Stickstoff bei 18° und 745 mm Baromerstand.

Auf 100 Teile

Berechnet:	Gefunden:	
	I.	II.
C — 63.8	63.57	63.10
H — 6.38	6.49	6.90
N — 29.82	29.65	29.71
100.00	99.71	99.71

Das Chloroplatinat des γ-Aminopyridins.

Beim Vermischen der salzsauren Lösung des Amins mit Platinchlorid fällt das Doppelsalz als gelbbraunes Pulver aus, das aus Salzsäure in Blättchen anschiesst. Es scheint keinen eigentlichen Schmelzpunkt zu haben und zersetzt sich bei ungefähr 200° (uncorr.).

Analyse des Chloroplatinats.

I. 0.105 g Substanz gaben
0.0340 g Platin.

II. 0.129 g Substanz gaben
0.04175 g Platin.

Auf 100 Teile

Berechnet:	Gefunden:	
	I.	II.
Pt 32.50	32.38	32.23.

Das γ-Methylpyridylketon.

Zur Bereitung von Ketonen sind verschiedene Wege angegeben, von denen aber nur zwei im vorliegenden Fall besondere Beachtung verdienen. Es ist dies einerseits die von Freund 1861 aufgefundene Bildungsweise durch Einwirkung von Zinkalkylen auf Säurechloride, die folgendermassen erfolgt:

$$2\,R.COCl + Zn(R_1)_2 \quad 2\,R - CO - R_1 + Zn\,Cl_2.$$

R und R_1 sind beliebige einwertige Alkoholradikale.

Die zweite, häufiger angewandte Methode ist die Destillation der gemischten Calciumsalze der um ein Kohlenstoffatom reicheren Säuren, wobei neben dem Keton kohlensaures Calcium gebildet wird;

$$R—COO\,ca + R_1—COO\,ca = R—CO—R_1 + CO_3\,Ca.$$

R und R_1 sind wiederum beliebige Alkoholradikale; ca is gleich $^1/_2$ Ca.

Im vorliegenden Fall kam die erste Methode nicht in Betracht, da die Chloride der Pyridinmonocarbonsäuren noch nicht bekannt sind und diesbezügliche Untersuchungen mich zu weit geführt hätten, daher beschränkte ich mich auf die Destillationsmethode, welche im Allgemeinen recht gute Resultate liefert.

1. Bereitung der Calciumsalze und Destillation.

Die Darstellung des γ-Methylpyridylketons erfordert, wie aus dem Vorerwähnten hervorgeht, ein Gemenge von isonicotinsaurem und essigsaurem Calcium.

Das essigsaure Calcium stellte ich dar durch Auflösen von Calciumcarbonat in Essigsäure, Filtrieren der Lösung, Eindampfen zur Trockne und zweistündiges Erhitzen des Salzes auf 150°.

Das isonicotinsaure Calcium erhielt ich, indem ich Isonicotinsäure mit überschüssigem Calciumcarbonat mischte, mit der fünffachen Menge Wassers übergoss und nun auf dem Wasserbade unter Rühren bis zur neutralen Reaction erwärmte. Dann filtrierte ich und dampfte das rötlich gefärbte Filtrat zur Trockne. Es schied sich das Salz von der Formel:

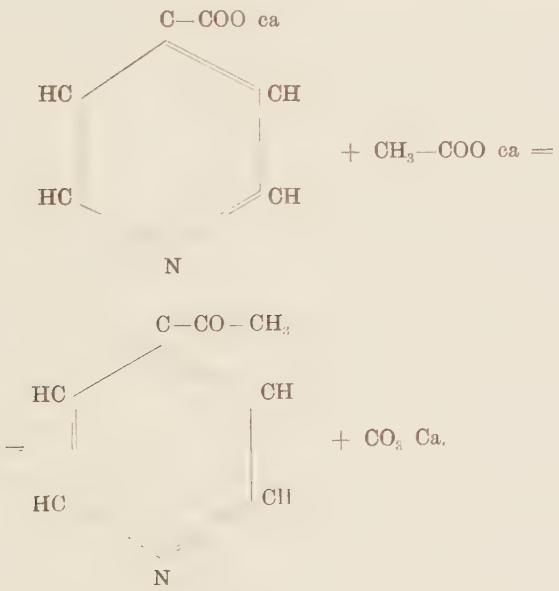
$$(C_5\,H_4\,NCOO)_2\,Ca + 2\,H_2O$$

aus, welches dann 3—4 Stunden auf ca. 185—190° erwärmt wurde, damit es vollkommen wasserfrei sei.

Später fand ich, dass man auch aus der unreinen, nicotinsäurehaltigen Isonicotinsäure das reine Calciumsalz erhalten kann, wenn man nämlich das Filtrat vom überschüssigen Calciumcarbonat zur Trockne dampft und den Rückstand mehrere Male mit lauwarmem Wasser digeriert, wobei das nicotinsaure Calcium unlöslich zurückbleibt, denn sobald dasselbe einmal ausgeschieden ist, geht es selbst in siedendem Wasser nur schwierig in Lösung, während das isonicotinsaure Calcium leicht löslich ist.

Das isonicotinsaure und das essigsaure Calcium wurden nun im Verhältnis 1 : 4 sehr sorgfältig gemischt und in kleinen Portionen von 30—40 g der trockenen Destillation aus kleinen Glasretorten unterworfen, indem ich Wert darauf legte, möglichst schnell und vor Allem gleichmässig zu erhitzen.

Die sich vollziehende Reaction ist folgende:



Im Anfang gingen schwere weisse, dann braune Dämpfe über, während der Retorteninhalt sich schwärzte und sich aufzublähen begann, darauf liess die Dampfentwicklung nach und es destillierte ein braunes, stark nach Pyridin riechendes Oel. Von diesem erhielt ich 55 g aus 40 g isonicotinsaurem Calcium.

Selbst beim schärfsten Trocknen des Salzgemenges war das Auftreten der Dämpfe nicht zu verhindern.

2. Verarbeitung des Rohdestillats.

Das Rohdestillat wurde mit Kaliumcarbonat versetzt, solange sich dieses noch auflöste, hierdurch trat eine Trennung ein in eine wässrige und eine leichtere ölige Schicht, so dass beide leicht getrennt werden konnten. Die ölige Schicht wurde dann getrocknet und darauf fractioniert. Bei 140° ging der grösste Teil, aus Aceton und Pyridin bestehend, fast farblos über. Die folgende Fraction von 140—300° ergab 38 % des getrockneten Rohprodukts. Aus letzterer erhielt ich dann 30 % einer Fraction von 200—260°, welche ich wieder teilte in 14 % von 200—220° und 12 % von 220—250°; der Rest verharzte.

Aus der Fraction von 200—220° liess sich das unreine Keton isolieren, es hatte den Siedepunkt 214 bis 215° (uncorr.). Das reine Keton darzustellen, dazu fehlte es mir leider an Material, da die Ausbeute schlecht ist. Doch lieferte die Analyse der Fraktion von 214—215° Zahlen, welche beweisen, dass das allerdings verunreinigte Keton vorlag.

Die betreffende Fraction ist ein hellgelbes Oel von charakteristischem Ketongeruch, das beim Aufbewahren schnell stark nachdunkelt. Der Siedepunkt liegt jedenfalls um ca. 20° zu niedrig, wenn man aus den Siedepunkten des α- und β-Ketons dieses schliessen darf.

Analyse der vorliegenden Fraction.

I. 0.2065 g Substanz gaben
0.5181 g CO_2 und
0.1235 g H_2O.

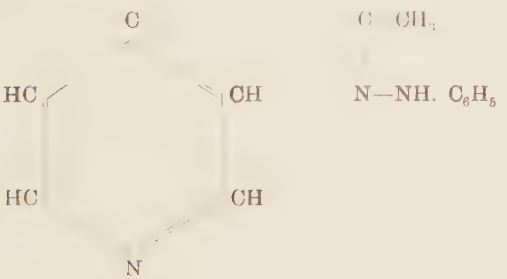
II. 0.1120 g Substanz gaben
0.2818 g CO_2 und
0.0648 g H_2O.

Auf 100 Teile

	Berechnet:	Gefunden:	
		I.	II.
C	69.47	68.42	68.61
H	5.79	6.63	6.43

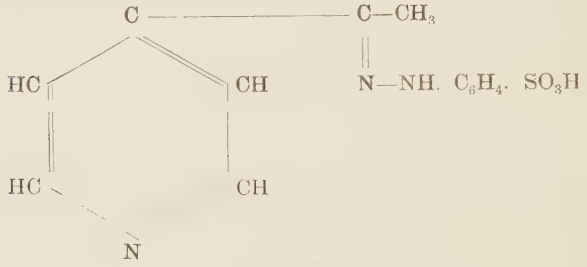
3. Das Phenylhydrazon.

Nach verschiedenen, vergeblichen Versuchen erhielt ich diesen Körper in Form mikroskopisch kleiner, gelber Blättchen, indem ich das Keton mit etwas mehr als der berechneten Menge reinen Phenylhydrazins längere Zeit erhitzte und das Reactionsprodukt in Wasser goss, wobei sich der Körper ausschied. Es kommt ihm folgende Formel zu:



4. Die Phenylhydrazinsulfosäureverbindung.

Reine Phenylhydrazinsulfosäure wurde unter Zusatz einer Spur Ammoniak in siedendem Wasser gelöst und die schwach salzsaure Lösung des Ketons hinzugefügt. Nach viertelstündigem Kochen kühlte ich ab und die Verbindung schied sich in rotgelben, amorphen Flocken ab von der Formel:

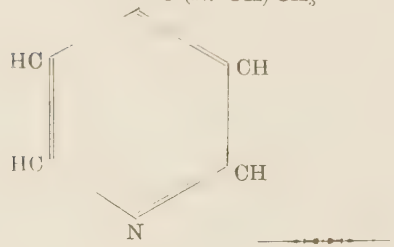


5. Das Ketoxim.

Zur Darstellung dieses Derivats liess ich berechnete Mengen Hydroxylaminchlorhydrat, Kalihydrat und γ-Methylpyridylketon während zwölf Stunden in der Kälte aufeinander einwirken.

Es schied sich ein fester, weisser Körper aus, den ich durch Lösen in Aether von der Lauge trennte. Nach dem Trocknen und Verdunsten des Aethers erhielt ich feine, radial gruppierte Nadeln vom ungefähren Schmelzpunkt 95° (uncorr.).

Dem Körper kommt als Ketoxim die Formel zu:



IV. Zusammenstellung der Resultate.

1. Die beste Darstellung der Isonicotinsäure ist die durch Schmelzen und Sublimieren von Pyridintricarbonsäure; die Letztere erhält man durch Oxydation von Cinchonin mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung.
2. Die Isonicotinsäure lässt sich leicht nach gewöhnlichen Methoden in ihre Ester überführen. Die Letzteren sind beständig und liefern mit Säuren krystallisierte Salze.
3. Die Ester der Isonicotinsäure geben mit Halogenalkylen meist syrupförmige Additionsprodukte, deren Chloroplatinate krystallisiert und sehr schwer löslich sind.
4. Die Halogenalkyladditionsprodukte der Isonicotinsäureester sind durch Behandeln mit Silberoxyd überführbar in Betaïne der Isonicotinsäure, welch Letztere beständiger sind als die Betaïne der Pikolin- und Nicotinsäure.
5. Durch Behandeln der Isonicotinsäureester mit einer concentrierten, wässrigen Ammoniaklösung erhält man fast quantitativ das schön krystallisierte Isonicotinsäureamid.
6. Lässt man auf das Isonicotinsäureamid eine Lösung von unterbromigsaurem Kali, welche nur wenig freies Aetzkali enthält, einwirken, so entsteht der Isonicotinsäure-γ-pyridylharnstoff. Dieser wird durch Kalilauge in der Wärme zum γ-Aminopyridin verseift.
7. Wirkt auf das Isonicotinsäureamid eine Lösung von unterbromigsaurem Kali, welche einen grossen Ueberschuss an freiem Aetzkali enthält, so bildet sich das γ-Aminopyridin. Dieses giebt als primäres Amin mit Chloroform und alkoholischem Kali ein widerwärtig riechendes Isonitril.

8. Destilliert man isonicotinsaures Calcium mit Calciumacetat, so erhält man das γ-Methylpyridylketon. Dieses liefert bei entsprechender Behandlung:
   a. eine Phenylhydrazinverbindung,
   b. eine Phenylhydrazinsulfosäureverbindung,
   c. ein Ketoxim.